

PCT

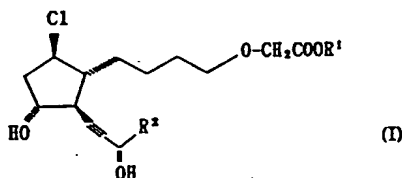
世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07C 405/00, A61K 31/557	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/08959 (43) 国際公開日 1994年4月28日 (28.04.1994)
(21) 国際出願番号 POT/JP93/01493 (22) 国際出願日 1993年10月18日(18. 10. 93) (30) 優先権データ 特願平4/282001 1992年10月20日(20. 10. 92) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 佐藤史衛(SATO, Fumie)(JP/JP) 〒251 神奈川県藤沢市鶴沼東3丁目1番219号 Kanagawa, (JP) 天野武宏(AMANO, Takehiro)(JP/JP) 亀尾一弥(KAMEO, Kazuya)(JP/JP) 田名見亨(TANAMI, Tohru)(JP/JP) 武藤 賢(MUTOH, Masaru)(JP/JP) 小野直哉(ONO, Naoya)(JP/JP) 五藤 准(GOTO, Jun)(JP/JP) 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 小田島平吉, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.) 〒107 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo, (JP)	(81) 指定国 AU, CA, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : PROSTAGLANDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 プロスタグランジン誘導体

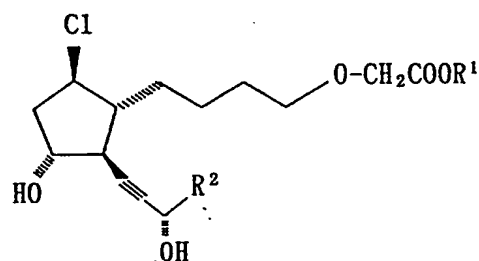


(57) Abstract

A prostaglandine derivative represented by general formula (I), wherein R¹ represents hydrogen or C₁-C₆ alkyl, and R² represents cyclohexyl or cyclopentylmethyl. It has various physiological activities including the inhibition of platelet aggregation and the dilation of renal and coronary blood vessels, thus being useful for treating nephropathy and cardiovascular diseases.

(57) 要約

式



式中、 R^1 は水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表わし、 R^2 はシクロヘキシル基またはシクロペンチルメチル基を表わす、
で示されるプロスタグランジン誘導体。本化合物は血小板凝集抑制作用、
腎血管及び冠血管拡張作用などの生理活性を有し、腎疾患や循環器疾患
の処置のために有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB オバルバードス
BE ベルギー
BF ベルギー・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CN 中国

CS チェコスロヴァキア
CZ チェッコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国

KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LJ リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW モザンビーク
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド

PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SI スロベニア
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
TD チャド
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
UZ ウズベキスタン共和国
VN ヴェトナム

明 細 書

プロスタグランジン誘導体

技術分野

本発明は新規な（9 R）－クロロープロスタグランジン誘導体に関する。
5

背景技術

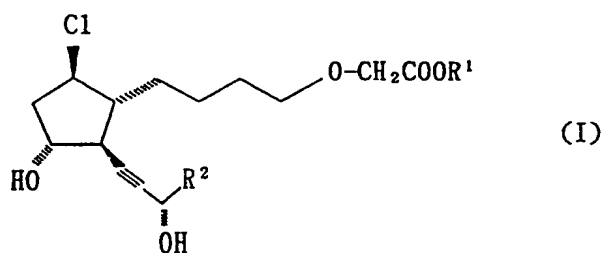
プロスタグランジン（以下 P G と略称する）は微量で種々の重要な生理作用を発揮することから、医薬への応用を意図して、従来から天然 P G 及び夥しい数のその誘導体の合成と生物活性の検討が行なわれており、
10 多数の文献をはじめ、特開昭 5 2－1 0 0 4 4 6 号公報（米国特許第 4, 0 2 9, 6 8 1 号）、特表平 2－5 0 2 0 0 9 号公報（W O 8 9／0 0 5 5 9 号）などに報告されている。このうち、特表平 2－5 0 2 0 0 9 号公報には、9 位がハロゲンで置換された一群の P G 誘導体が開示されているが、その生理活性は十分に満足することができるものではない。

15 本発明の目的は強力な腎疾患改善作用、虚血性心疾患改善作用及び心不全改善作用を有する新規な P G 誘導体を提供することである。

発明の開示

本発明者らは鋭意研究を進めた結果、9 位に R－立体配置の塩素原子を有しかつ 1 3 位と 1 4 位の間が 3 重結合である特定の P G 誘導体が、
20 優れた生理活性、特に腎疾患改善作用、虚血性心疾患改善作用及び心不全改善作用を有することを見だし、本発明を完成した。

かくして、本発明は式



式中、

R^1 は水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表わし、

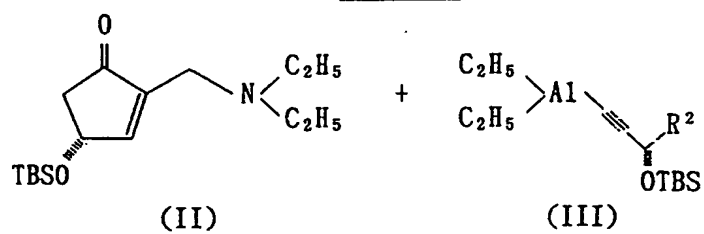
R^2 はシクロヘキシル基またはシクロペンチルメチル基を表わす、
で示されるプロスタグランジン誘導体及びその塩を提供するものである。

10 本明細書において、「アルキル基」は直鎖状または分枝鎖状のいずれのタイプのものであってもよく、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル基などが挙げられる。

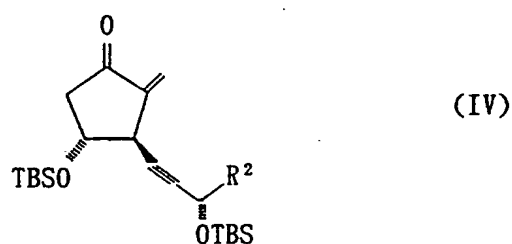
15 R^1 が水素原子を表わす場合の上記式(I)の化合物は、遊離酸の形で存在することができ、或いは塩の形で存在することもできる。そのような塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などのその他の金属塩；アンモニウム塩；トリエチルアミンのよう
20 なトリアルキルアミンやピリジンなどの有機アミンとの塩が挙げられ、特に製薬学的に許容しうる塩が好適である。

本発明の式(I)の化合物は、例えば、以下の反応式Aに要約する方法によって製造することができる。

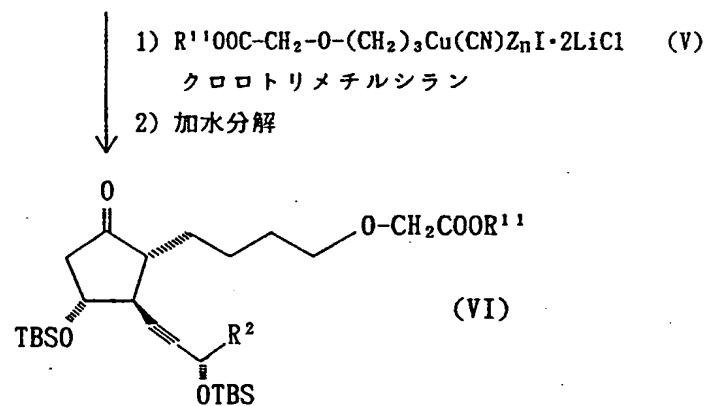
反応式 A



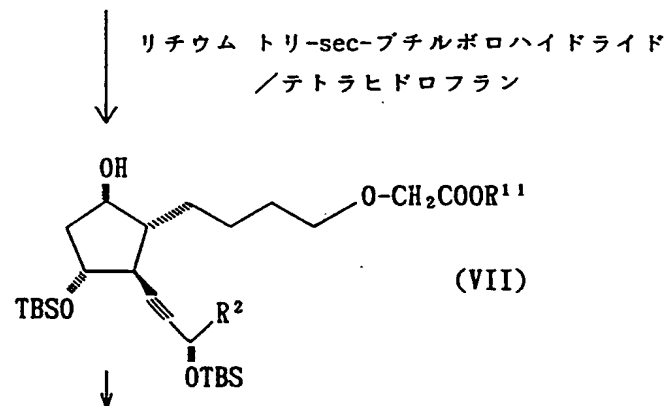
第1工程



第2工程

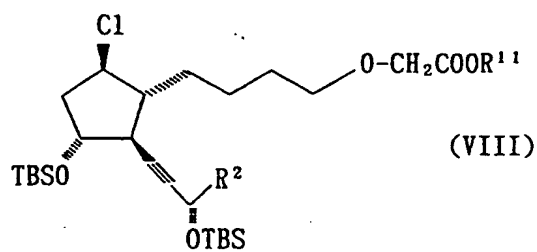


第3工程

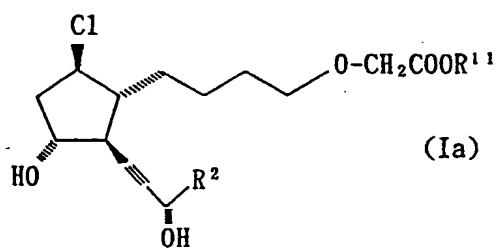


反応式 A - (続)第 4 工程

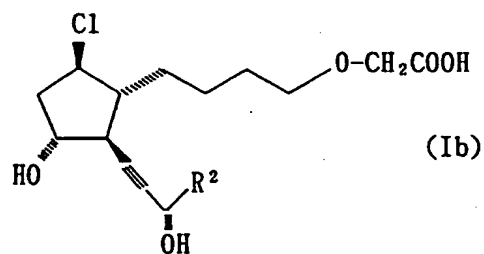
- 1) p-トルエンスルホン酸クロリド
2) テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド

第 5 工程

ピリジウムポリ(ハイドロゲンフロリド)

第 6 工程

加水分解



上記反応式において、

R^{11} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表わし、

TBS は *tert*-ブチルジメチルシリル基を表わし、

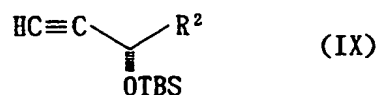
R^2 は前記と同義である。

5 以下、上記 1～6 の各工程についてさらに説明する。

(第 1 工程)

まず、佐藤らの方法 [ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、第 53 巻、第 5590 ページ (1988 年)] により公知の式 (II) の化合物に式 (III) で示される有機
10 アルミニウム化合物約 0.8～約 2 当量を、約 $-10 \sim -30^\circ\text{C}$ の温度において不活性溶媒 (例えばトルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなど) 中で反応させて、式 (IV) の化合物を生成せしめる。

上記反応において原料として使用される上記式 (III) の有機アルミニウム化合物は、例えば佐藤らの方法 [テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.)、第 30 巻、第 7083 ページ (1989 年)] に
15 より製造される式



式中、 R^2 及び TBS は前記と同義である、

20 で示されるアセチレン化合物に、不活性溶媒 (例えばトルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*n*-ヘキサンなど) 中で、アルキルリチウム (例えば *n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウムなど) 約 0.8～約 1.5 当量を約 -20 ないし約 30°C の温度にて加え、更に好ましくは約 $10 \sim 30^\circ\text{C}$ にて完全に反応を完了させた後、約 -2

0～30℃の温度にて、ジエチルアルミニウムクロライドを約0.8～約1.5当量加えることにより調製することができる。

(第2工程)

第1工程で得られる式(IV)の化合物を、式(V)で示される有機銅化合物約0.5～4当量及びクロロトリメチルシラン0.5～4当量と不活性溶媒(例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、n-ヘキサンなど)中で約-78℃～約40℃の温度にて反応させ、さらに無機酸(例えば塩酸の水溶液)または有機酸もしくはそのアミン塩(例えばp-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩など)を用い、有機溶媒(例えばアセトン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジエチルエーテルあるいはこれらの混合溶媒など)中で約0～約40℃の温度にて加水分解することにより、立体選択的に式(VI)の化合物が得られる。

(第3工程)

第2工程で得られる式(VI)の化合物を、リチウム トリーsec-ブチルボロハイドライド約0.8～約2当量を用い、約-78～約40℃の温度にて不活性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエンなど)中で立体選択的に還元することにより、式(VII)の化合物が得られる。

(第4工程)

第3工程で得られる式(VII)の化合物をp-トルエンスルホン酸クロリド約1～約6当量を用い、ピリジン中で約-20～約60℃の温度にて約0.8～約6当量の4-ジメチルアミノピリジンの存在下に反応させてトシル化したのち、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド約

1 ～約 6 当量を用いてクロル化することにより式 (VIII) の化合物に導く。

(第 5 工程)

第 4 工程で得られる式 (VIII) の化合物をピリジニウム ポリ (ハイドロゲンフロリド) で処理して水酸基の保護基 (TBS) を除去することにより、式 (I) において R^1 が $C_1 \sim C_8$ アルキル基である場合の本発明の化合物 (Ia) を得ることができる。

(第 6 工程)

式 (I) において R^1 が水素原子である本発明の化合物 (Ib) は、上記第 5 工程で得られる式 (Ia) の化合物のエステル部分 (R^{11}) を約 1 ～約 6 当量の塩基 (例えば水酸化リチウム、炭酸カリウムなど) を用い、通常加水分解に用いられる溶媒中にて加水分解することにより製造することができる。

上記各工程の生成物は、必要に応じて、それ自体既知の方法により、例えばクロマトグラフィーなどの方法により反応混合物から分離、精製することができる。

本発明の式 (I) の化合物は、以下の試験例から明らかなように、血小板凝集抑制作用が強く、また、腎血管及び冠血管に対して選択的に強力な拡張作用を示し、その作用持続時間も長い。対照化合物 A (特表平 2-502009 号実施例 9 に記載の化合物) と比べても腎血管に対する拡張作用の選択性は高く、作用も強力で持続もより長く、血小板凝集抑制作用においてもより強力である。さらに、本発明の化合物は、優れた糸球体ろ過促進作用及び利尿作用を示した。

試験例 1 [ヒト血小板凝集抑制試験]

ヒトより採血し、直ちに血液 9 容に対して 1 容の 3.8% クエン酸ナトリウム水溶液と混合した。室温下に、 $180 \times g$ で 15 分間遠心分離し、上層より多血小板血漿 (PRP) を得た。

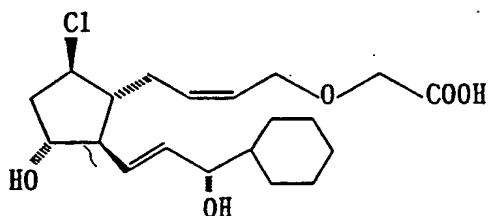
血小板凝集の測定は Born の方法 (Nature、第 194 巻、第 927 ページ、1962 年) に準じて行なった。RRP $100 \mu l$ およびエタノールに溶解した各種濃度の被検薬物溶液 $5 \mu l$ を加え、 $37^\circ C$ 、 1000 rpm 攪拌下、1 分間インキュベート後に $5 \mu l$ の凝集惹起剤 [ADP (最終濃度 $4.5 \sim 12.5 \mu M$)] を添加することにより血小板凝集を惹起し、血小板凝集計 (アグリゴメーター) により最大凝集率 (血小板の凝集を惹起してから 5 分以内の光透過度の最大変化) を求めた。

被験薬物の凝集抑制率を、被検薬物溶液のかわりにエタノールを用いた場合の最大凝集率に対する被験薬物の最大凝集率から算出し、その用量反応曲線から IC_{50} 値を求め、同時に測定して得た PGE_1 の IC_{50} 値に対する相対値を凝集抑制活性とした。結果を表 1 に示す。

表 1

被験薬物	凝集抑制活性
PGE_1	1
対照化合物 A*	9.7
化合物 1**	40
化合物 2**	108

* 対照化合物 A



5 ** 化合物 1 及び 2 はそれぞれ後記実施例 1 及び 2 の化合物である。

試験例 2 [腎血管拡張作用及び降圧作用]

雌雄ビーグル犬（体重 7～11 kg、1 群 4 匹）をペントバルビタール Na（30 mg/kg i. v.）で麻酔し、血圧は大腿動脈より逆行性に挿入したカニューレから圧トランスデューサー（TP-400T、日本光電社製）を介して、歪圧力用アンプ（AP-630G、日本光電社製）に導いて測定を行い、心拍数は動脈波をトリガーパルスとして瞬時心拍計（AT-600G、日本光電社製）により測定した。左側腹壁を切開し、左腎動脈に電磁血流計のプロープを装着し、これを電磁血流計（MFV-2100、日本光電社製）に接続し、各薬物投与により起こる反応のピーク時の腎血流量を測定した（Tsuchidaら、Arzneim. -Forsch., 第 36 巻、第 1745 ページ、1986 年）。なお、各化合物はエタノールにて溶解し、PGE₁ は 300～3000 pmol/kg、対照化合物 A は 10～3000 pmol/kg、本発明の化合物は 3～1000 pmol/kg を大腿静脈内投与した。投与容量は各 1 μl/kg とした。

各薬物の腎血流量増加作用または降圧作用は、腎血流量を 15% 増加させる用量または血圧を 5% 下降させる用量とし、これを対照化合物 A を 1 とする効力比で示す。結果を表 2 に示す。

表 2

被検薬物	効 力 比	
	腎血流量増加作用	血圧下降作用
PGE ₁	0	2.0
対照化合物 A	1.0	1.0
化合物 1	3.0	4.2
化合物 2	3.0	2.5

10 試験例 3 [糸球体ろ過促進作用及び利尿作用]

(試験方法)

雌雄ビーグル犬 (体重 7 ~ 10 kg、1 群 6 匹) をペントバルビタール Na (30 mg/kg i. v.) で麻酔後、側臥位に固定して人工呼吸を施した。右上腕動脈に血圧測定用カニューレを、右橈側皮静脈に薬物投与用及びクレアチニン持続注入用カニューレを、左状在静脈に採血カニューレをそれぞれ挿入した。左側腹壁を切開し、輸尿管に採尿用カニューレを挿入した (血圧、心拍数の測定は試験例 2 と同様の方法による)。

Levinsky と Levy の方法 [Handbook of Physiology (Section 8; Renal Physiology)、第 103 ページ、1973 年、American Physiological Society] をもとにして以下のように試験を行った。

実験開始時にクレアチニン 100 mg/kg を静脈内投与し、直後よりクレアチニンが 50 mg/kg/hr となるようにクレアチン生理食塩液を 1 ml/min で持続注入し、クレアチニンの血中濃度を保った。

血圧、心拍数、腎血流量、尿量がほぼ安定した後、10分間を1フラクションとして10分毎に採尿した。各フラクションの中間時に採血し、血漿を採取した。

供試化合物は10分間隔で連続的に用量を上げて $5 \mu\text{l}/\text{kg}/\text{min}$ で大腿静脈内に持続注入した。

糸球体濾過量は次の計算式によって求めた。

$$\begin{aligned}\text{糸球体濾過量} &: \text{GFR} (\text{ml}/\text{min}) \\ &= (\text{尿中クレアチニン濃度} \times \text{尿量}) / \\ &\quad (\text{血漿中クレアチニン濃度})\end{aligned}$$

各供試化合物は0.022M濃度のエタノール溶液を生理食塩水にて希釈し、 $5 \mu\text{l}/\text{kg}/\text{min}$ の投与用量で下記の投与用量となるように調製した。供試化合物はそれぞれ10分間持続注入した。注入速度は、 PGE_1 は $10 \sim 300 \text{ pmol}/\text{kg}/\text{min}$ 、対照化合物Aは $10 \sim 300 \text{ pmol}/\text{kg}/\text{min}$ で、そして本発明の化合物1は $3 \sim 300 \text{ pmol}/\text{kg}/\text{min}$ とした。

(結果)

PGE_1 ではいずれの投与量でも腎血流量の増加、尿量の増加、糸球体濾過量の増加はみられず、対照化合物A及び本発明の化合物では用量依存的に上記いずれのパラメーターも増加した。腎血流量、尿量、糸球体濾過量の増加の効力を、それぞれ30%、20%、10%増加させる用量比から算出すると、本発明の化合物1は対照化合物Aのそれぞれ3、2及び3倍の効力を示した。

試験例 4 [冠血管拡張作用]

(試験方法)

雌雄ビーグル犬（体重 7～10 kg、1 群 6 匹）をペントバルビタールナトリウム 30 mg/kg i. v. で麻酔し、大腿動脈より逆行性にカニューレを挿入し、大腿動脈血圧を圧トランスデューサー（MPU-0.5、日本光電社製）から歪圧力用アンプ（AP-620G、AP-621G、日本光電社製）を介して記録計（WI-681G、WT-685G、日本光電社製）に記録し、心拍数は大腿動脈脈波をトリガーパルスとして瞬時心拍計（AT-600G、日本光電社製）にて測定した。

冠血流量測定実験は、Winburyらの方法（J. Pharmacol. Exp. Ther., 第168巻、第70ページ、1969年）をもとに、人工呼吸下に開胸後、左冠状動脈回旋枝を剥離して、動脈に血流測定用プローブ（FR-1.5、2、日本光電社製）を装着し、そのプローブを電磁血流計（MFV-2100、日本光電社製）に接続して測定した。供試化合物の投与は大腿静脈内に挿入したカニューレより行った。供試化合物はエタノールに溶解し、PGE₁ は 0.3～10 nmol/kg、対照化合物 A は 0.3～10 nmol/kg、本発明の化合物 1 は 0.1～3 nmol/kg を 1 μl/kg の割合で投与した。冠血管拡張率は、冠血管抵抗減少率（冠血流量／平均血圧値）で表し、薬物の効力比は、冠血管抵抗を 20% 減少させる各薬物の用量比から算出した。

(結果)

冠血管抵抗低下作用は対照化合物 A が PGE₁ の約 2 倍、本発明の化合物 1 は対照化合物 A の約 3 倍であった。

以上の試験例の結果から明らかなように、本発明の化合物は、強い血

小板凝集抑制作用を有しており、また、選択的で持続性に優れた強力な腎血管拡張及び冠血管拡張作用を有しており、さらに優れた糸球体ろ過促進及び利尿作用をも有している。

従って、本発明の化合物は例えば、哺乳動物、殊にヒトにおける腎炎、腎症、腎不全などの各種腎疾患や、虚血性心疾患（狭心症）、心不全、高血圧、末梢循環障害などの循環器疾患を処置するための薬剤として使用することができる。

この目的のため、本発明の化合物は、製薬学的に許容しうる添加剤（adjuvant）と共に投与に適した剤型に製剤化して、経口的にまたは静脈内もしくは直腸内などの非経口的に投与することができる。経口投与のための製剤としては、例えば錠剤、顆粒剤、カプセル剤などの固形製剤；溶液剤、脂肪乳剤、リポソーム懸濁剤などの液体製剤を用いることができる。静脈内投与のための製剤としては、水性または非水性溶液剤、乳化剤、懸濁剤、使用直前に注射用溶媒に溶解して使用する固形製剤等を用いることができる。また、直腸内投与のための製剤としては坐剤、腔内投与のための製剤としてはペッサリ等の剤型を用いることができる。

このような製剤を調製するために用いる添加剤としては、例えば、結晶セルロース、乳糖、トウモロコシデンプン、マンニトールなどの賦形剤；ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤；カルボキシメチルセルロースカルシウムなどの崩壊剤；軽質無水ケイ酸などの流動性向上剤；注射用蒸留水、生理食塩水、リンゲル液などの溶解剤；パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルなどの保存剤；アラビアゴム、レシチンなどの乳化剤；ツイーン、スパンなどの界面活性剤

などを挙げることができる。

また、本発明の化合物は、 α -、 β -もしくは γ -シクロデキストリンまたはメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することができる。

- 5 本発明の化合物の投与量は、患者の年齢、性別、体重、症状の軽重、医師の判断等に応じ広い範囲にわたって変えることができるが、標準的な成人1人あたりの1日投与量は、静脈内投与または直腸内投与の場合は0.05～60 μ g、経口投与の場合は1～600 μ gであり、必要に応じてこれらの用量を1日1回～5回に分けて投与することができる。

10 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

- 15 なお、化合物の命名中、例えば「16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル」なる表現における「ノル」とは、その位置の炭素鎖がないことを意味する（上記例の場合、16～20位の炭素鎖がないことを意味する）。

製造例1

(3S)-3-(4-tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパン-1-イン（式IXの化合物のひとつ）

- 20 (1) シクロヘキシルカルボキサリデヒド25.01g (0.223 mol)を塩化メチレン150mlに溶かし、メチルトリフェニルホスホラニリデンアセテート78.24g (0.234 mol)を加えて室温で一晩攪拌した。

酢酸エチルを加えてろ過し、濃縮してからn-ヘキサンを加え再びろ過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：

ジエチルエーテル=95:5)により所望の(2E)-3-シクロヘキシルプロペノイックアシッドメチルエステル31.74g(0.189mol)を得た。

(2) (2E)-3-シクロヘキシルプロペノイックアシッドメチル
5 エステル29.25g(0.174mol)をエーテル(ドライナップ
乾燥)200mlに溶かし、アルゴン気流下-60℃でジイソブチルア
ルミニウムハイドライド(n-ヘキサン溶液 0.93N)412ml
(0.383mol)を15分間かけて加え、さらに同温度で30分間
10 攪拌した。n-ヘキサンとジエチルエーテルを加えて塩化アンモニウム
飽和水溶液、塩酸(0.2N)、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム
で乾燥したのち濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-
ヘキサン:酢酸エチル=19:1~9:1)と蒸留(57.0~58.
5℃/0.40~0.42mmHg)により精製し、所望とする(2E)-
3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オール20.1g(0.1
15 43mol)を得た。

(3) 4Åのモレキュラーシーブズの白色パウダー13.7gに塩化
メチレン210ml、チタンテトライソプロポキサイド8.60ml(2
8.7mmol)を加えて-10~-20℃に冷却し、L(+)-ジイ
ソプロピルタータレート7.30ml(34.4mmol)を加えて8
20 0分攪拌した。(2E)-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オ
ール20.1gの塩化メチレン溶液68.4mlを加え、-30℃に冷
却して30分攪拌したのち、tert-ブチルヒドロペルオキド-塩
化メチレン溶液(3.20N)80.6ml(0.258mol)を5
0分間かけて加え、-20℃で1.6時間半攪拌した。

ジメチルスルフィド 35 ml を加えて 3 時間攪拌し、10% の酒石酸 15.5 ml を加えて 80 分、フッ化ナトリウムを加えて 1 時間、セライト 57.5 g を加えて 30 分、室温でそれぞれ攪拌し、ジエチルエーテルを加えてろ過し、濃縮した。

5 ジエチルエーテル 183 ml、1N NaOH 115 ml を加えて 1 時間攪拌し、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、濃縮したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：ジエチルエーテル = 1 : 1 ~ 1 : 2）により (2S, 3S) - 3-シクロヘキシル-2, 3-エポキシ-1-プロパノール 22.78 g を得た。

10 (4) (2S, 3S) - 3-シクロヘキシル-2, 3-エポキシ-1-プロパノール 22.75 g (146 mmol) を塩化メチレン 230 ml にとかし、0℃でメシルクロライド 12.4 ml (160 mmol) を加え、トリエチルアミン 24.4 ml (175 mmol) を 20 分間かけて滴下し、室温で 2 時間攪拌した。

15 水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を塩酸 (1N)、飽和重そう水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮し、(1S, 2S) - 1-シクロヘキシル-1, 2-エポキシ-3-メシロキシプロパン 37.06 g を得た。

(5) (1S, 2S) - 1-シクロヘキシル-1, 2-エポキシ-3-メシロキシプロパン 37.02 g (158 mmol) を DMF 260 ml に溶かし、塩化リチウム 13.4 g (316 mmol) を加えて 20 50℃で 2 時間攪拌した。

濃縮したのち水を加えて n-ヘキサンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥してから濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）により（1*S*, 2*R*）-3-クロロ-1-シクロヘキシル-1, 2-エポキシプロパン22. 56 gを得た。

(6) (1*S*, 2*R*)-3-クロロ-1-シクロヘキシル-1, 2-エポキシプロパン22. 32 g (128 mmol) をテトラヒドロフラン220 ml に溶かし、-70℃で*n*-ブチルリチウム（*n*-ヘキサン溶液2.5*N*）153 ml (383 mmol) を加えて1時間攪拌した。

飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてジエチルエーテルで抽出し、有機層を3*N*塩酸、飽和重そう水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥しろ過濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝6：1～3：1）により（1*S*）-1-シクロヘキシル-2-プロピン-1-オール18. 18 gを得た。

(7) (1*S*)-1-シクロヘキシル-2-プロピン-1-オール18. 10 g (128 mmol) をDMF 154 ml に溶かし、*tert*-ブチルジメチルシリルクロリド23. 1 g (153 mmol) を加えて室温で90分間攪拌した。飽和重そう水を加えて*n*-ヘキサンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥してからろ過、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：ジエチルエーテル＝100：2～100：3）、蒸留（62.4℃～64.2℃/0.45～0.47 mmHg）で精製し、標記化合物24. 77 g (98.1 mmol) を得た。

b p 62.0～63.5℃/0.57～0.73 mmHg

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm :

0.09 (s, 3H)、0.13 (s, 3H)、0.91 (s, 9H)、0.92～1.88 (m, 11H)、

2.36 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H)、4.09 (dd, $J=6.1\text{Hz}$, 2.2Hz, 1H)

IR (neat) :

3311、2929、2856、2115、1473、1463、1452、1386、1362、1338、

1252、1105、1088、1069、1028、1006、986、938、915、899、836、

5 778、653、627、577 cm^{-1} 、

製造例 2

(3S) - 3 - (t-ブチルジメチルシロキシ) - 4 - シクロペンチ

ルブター 1 - イン

製造例 1 と同様にして標記化合物を製造した。

10 bp 61.0 ~ 62.5 $^{\circ}\text{C}$ / 0.42 ~ 0.48 mmHg

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm :

0.12 (s, 3H)、0.14 (s, 3H)、0.85 ~ 2.09 (m, 11H)、0.91 (s, 9H)、

2.37 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)、4.35 (dt, $J=6.8\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H)

IR (neat) :

15 3312、2953、2859、2114、1473、1463、1386、1362、1337、1253、

1105、1082、1006、940、838、810、778、654、627 cm^{-1}

実施例 1

(3-オキサー 9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 1

9, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒド

20 ロ-PGF $_{1\alpha}$ (化合物 1) の製造

(1) (3S) - 3 - (t-ブチルジメチルシロキシ) - 3 - シクロ
ヘキシルプロパー 1 - イン (3.61 g) をベンゼン 28.8 ml に溶解
し、0 $^{\circ}\text{C}$ で n-ブチルリチウム (1.95 M、ヘキサン溶液、6.4 ml)
を加え、同温度で 30 分間攪拌した。この溶液に 0 $^{\circ}\text{C}$ でジエチルアルミ

ニウムクロリド (0.97 M、ヘキサン溶液、14.8 ml) を加え、室温まで30分間攪拌した。この溶液に室温で (4R) - 2 - (N, N-ジエチルアミノ) メチル-4-(*t*-ブチルジメチルオキシ) シクロペ
 ント-2-エン-1-オン (0.25 M、ベンゼン溶液、14.8 ml)
 5 を加え、15分間攪拌した。反応液をヘキサン (100 ml) - 飽和塩
 化アンモニウム水溶液 (100 ml) - 塩酸水溶液 (3 M、30 ml)
 の混合液に攪拌しながら注いだ後、有機層を分離し、飽和重曹水溶液 (5
 0 ml) で洗浄した。得られた有機層を乾燥、濃縮して得た残渣をシリ
 カゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: エーテル = 1
 10 0 : 1) で精製して (3R, 4R) - 2-メチレン-3-[(3'S)
 -3'-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-3'-シクロヘキシルプロ
 パ-1'-イニル]-4-(*t*-ブチルジメチルシロキシ) シクロペン
 タン-1-オン 3.69 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm:

15 0.07, 0.08 および 0.12 (3s, 12H)、0.88 (s, 18H)、0.92~1.92
 (m, 11H)、2.32 (dd, $J=7.4\text{Hz}$, 17.8Hz, 1H)、2.71 (dd, $J=6.5\text{Hz}$,
 17.8Hz, 1H)、3.48~3.58 (m, 1H)、4.11 (dd, $J=1.4\text{Hz}$, 6.2Hz, 1H)、
 4.20~4.32 (m, 1H)、5.55 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H)、
 6.13 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H)

20 IR (neat):

2930、2850、1375、1640、1470、1380、1255、830、770 cm^{-1}

(2) アルゴン気流下、 -60°C において4-オキソ-5-カルボメ
 トキシペンチル亜鉛 (II) ヨーゾド (0.68 M、テトラヒドロフラン
 溶液、11.1 ml、7.54 mmol) にシアン化銅 (I) \cdot 2塩化

リチウム (1.0 M、テトラヒドロフラン溶液、9.43 ml、9.43 mmol) を加え同温度で15分間攪拌した。この溶液に -60°C で
上記 (1) で得た (3R, 4R) - 2-メチレン-3-[(3'S) -
3' - (t-ブチルジメチルシロキシ) - 3' - シクロヘキシルプロパ
5 - 1' - イニル] - 4 - (t-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタ
ン-1-オン (1.80 g、3.77 mmol) のジエチルエーテル1
3.2 ml の溶液とクロロトリメチルシラン (0.86 ml、6.79
mmol) を加え、攪拌しながら約2時間かけて 0°C まで昇温した。反
応液に飽和塩化アンモニウム水溶液57 mlを加え、ヘキサン抽出した。
10 有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られ
た残渣をジエチルエーテル (3.8 ml) - イソプロピルアルコール (1
5.2 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩 (47 mg、
0.189 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液にヘキ
サン20 mlを加え、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃
15 縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキ
サン: 酢酸エチル = 9:1) で精製して3-オキサー16, 17, 18,
19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒ
ドロ-PGE₁ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチ
ルシリルエーテル) 1.42 gを得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm:

0.08 (s, 3H)、0.09 (s, 3H)、0.10 (s, 3H)、0.12 (s, 3H)、

0.82~1.91 (m, 17H)、0.89 (s, 9H)、0.90 (s, 9H)、

2.04~2.28 (m, 1H)、2.17 (dd, $J=7.0\text{Hz}$, 18.2Hz , 1H)、

2.65~2.77 (m, 1H)、2.67 (ddd, $J=1.3\text{Hz}$, 6.6Hz , 18.2Hz , 1H)、

3.52 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H)、3.76 (s, 3H)、4.05~4.12 (m, 1H)、
4.07 (s, 2H)、4.22~4.35 (m, 1H)

I R (n e a t) :

2930、2856、2235、1747、1473、1463、1377、1362、1253、1208、
5 1141、1102、1061、1007、940、898、882、839、779、670 cm^{-1}

(3) 上記(2)で得た化合物(1.50g、2.46mmol)の
テトラヒドロフラン(12.3ml)溶液を -78°C に冷却し、リチウ
ム トリーセーブチルボロハイドライド(1.0M、テトラヒドロ
フラン溶液、3.20ml、3.20mmol)を滴下した。 -78°C
10 で1時間攪拌した後、約1時間かけて室温に昇温した。これに、35%
過酸化水素水溶液(3.2ml)を滴下した後、室温で15分間攪拌し
た。飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)とエーテル(50ml)
を加えた後、有機層を分離し、水層をエーテル(30ml)で抽出した。
得られた有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した後、濾過した。
15 濾液を減圧下、濃縮して粗生成物の3-オキサー16, 17, 18, 1
9, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒド
ロ-PGF_{1 α} メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメ
チルシリルエーテル) 1.50gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm :

20 0.08, 0.09, 0.10 および 0.11 (4s, 12H)、
0.88 および 0.90 (2s, 18H)、0.92~1.34 (m, 6H)、
1.36~1.90 (m, 11H)、1.94~2.06 (m, 2H)、2.42~2.50 (m, 2H)、
3.54 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H)、3.76 (s, 3H)、4.08 (s, 2H)、
4.02~4.10 (m, 1H)、4.10~4.15 (m, 1H)、4.23~4.29 (m, 1H)

IR (neat) :

3522、2931、2856、2232、1757、1473、1463、1451、1388、1362、
1255、1211、1141、1104、1060、1006、964、898、838、778、
669 cm^{-1}

5 (4) 上記(3)で得た化合物(330mg、0.54mmol)の
塩化メチレン(1.35ml)溶液に4-ジメチルアミノピリジン(3
30mg、2.70mmol)とp-トルエンスルホニルクロリド(5
15mg、2.70mmol)を加え、室温に昇温した後、5時間攪拌
した。これに、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15ml)を加え、ヘ
10 キサン抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥
した後、濾過し、濾液を減圧下、濃縮して得られた粗生成物をそのまま
次の反応に用いた。

上記反応で得られた粗生成物(102.3mg、0.134mmol)
のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液に、テトラ-n-
15 ブチルアンモニウムクロライド(152.7mg、0.67mmol)
を加え、40℃で一夜攪拌した。飽和食塩水(5ml)を加えた後、ヘ
キサン抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し
た後、濾過し、濾液を減圧下、濃縮して粗生成物の3-オキサー9-デ
オキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-
20 15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチル
エステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)5
8.3mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm:

0.07, 0.08, 0.09 および 0.10 (4s, 12H)、

0.87 および 0.90 (2s, 18H)、0.92~1.30 (m, 6H)、
1.38~1.90 (m, 11H)、2.06~2.18 (m, 2H)、2.25~2.32 (m, 2H)、
3.53 (t, J=6.6Hz, 2H)、3.76 (s, 3H)、3.90~4.01 (m, 1H)、
4.08 (s, 2H)、4.03~4.10 (m, 1H)、4.20~4.28 (m, 1H)

5 (5) 上記(4)で得た化合物(156.4mg、0.236mmol)のアセトニトリル(8ml)溶液に、0℃でピリジン(0.75ml)およびピリジニウム ポリ(水素化ホスホリド)(0.6ml)を加え、室温に昇温しながら8時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(10ml) - 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)中に攪拌しながら
10 ら注いだ後、水層を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した後、濾過し、濾液を減圧下、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル: メタノール=50:1)により精製して3-オキサー9-デオキシー9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール
15 15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル61.4mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm:

0.80~1.35 (m, 6H)、1.40~1.89 (m, 13H)、2.08~2.36 (m, 4H)、
3.56 (t, J=6.1Hz, 2H)、3.76 (s, 3H)、3.90~4.00 (m, 1H)、
20 4.08 (s, 2H)、4.14 (dd, J=1.8Hz, 6.0Hz, 1H)、
4.31~4.40 (m, 1H)

(6) 上記(5)で得た化合物(61.4mg、0.142mmol)のメタノール(2.6ml) - 水(0.25ml)溶液に、水酸化リチウム・1水和物(30mg、0.71mmol)を加え、室温で1時間

5 攪拌した。酢酸エチル（8 ml）を加えた後、0.2 N塩酸水溶液を少
 しずつ加えてpH=5~6にし、水層を酢酸エチル抽出した。得られた
 有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した後、濾過し、濾液を減
 圧下、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ
 ー（展開溶媒；酢酸エチル：メタノール=10：1）により精製して3
 -オキサー9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 2
 0-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-P
 GF₁α 32.9 mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm:

10 0.85~1.36 (m, 6H)、1.43~1.90 (m, 13H)、2.08~2.39 (m, 4H)、
 3.58 (t, J=5.8Hz, 2H)、3.89~4.01 (m, 1H)、4.10 (s, 2H)、
 4.16 (dd, J=1.7Hz, 5.0Hz, 1H)、4.30~4.41 (m, 1H)

実施例2

15 3-オキサー9-デオキシ-9β-クロロ-17, 18, 19, 20
-テトラノル-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PG
F₁α (化合物2) の製造

実施例1の(1)~(6)と同様にして(1)~(6)の各工程でそ
 れぞれ次の化合物を製造した。

20 (1) (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3'S)-3'-(t
 -ブチルジメチルシロキシ)-3'-シクロペンチルブター1'-イニ
 ル]-4-(t-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オン

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm:

0.07~0.17 (m, 12H)、0.89 (s, 18H)、1.03~2.02 (m, 11H)、
 2.33 (dd, J=7.6Hz, 17.9Hz, 1H)、2.71 (dd, J=6.4Hz, 17.9Hz, 1H)、

3.41~3.58 (m, 1H)、4.22~4.31 (m, 1H)、4.39 (t, J=6.7Hz, 1H)、
5.55 (d, J=2.4Hz, 1H)、6.14 (d, J=3.0Hz, 1H)

IR (neat) :

2930、2850、1735、1638、1460、1360、1245、1220、1100、1000、
935、825、770 cm^{-1}

(2) 3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シ
クロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルエステル 1
1, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm :

0.09 (s, 6H)、0.11 (s, 3H)、0.12 (s, 3H)、0.89 (s, 9H)、
0.90 (s, 9H)、0.95~2.27 (m, 19H)、2.58~2.76 (m, 2H)、
3.52 (t, J=6.4Hz, 2H)、3.76 (s, 3H)、4.07 (s, 2H)、
4.22~4.34 (m, 1H)、4.36 (dt, J=6.4Hz, 1.6Hz, 1H)

IR (neat) :

2953、2858、2235、1747、1473、1463、1439、1362、1254、1208、
1142、1103、1006、940、839、779、670、577 cm^{-1}

(3) 3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シ
クロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1 α} メチルエステル
11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm :

0.09 (s, 3H)、0.10 (s, 6H)、0.11 (s, 3H)、0.88 (s, 9H)、
0.90 (s, 9H)、0.95~2.10 (m, 20H)、2.40~2.51 (m, 1H)、
3.55 (t, J=6.4Hz, 2H)、3.76 (s, 3H)、4.02~4.17 (m, 1H)、
4.08 (s, 2H)、4.21~4.30 (m, 1H)、

4.36 (dt, $J=6.4\text{Hz}$, 1.9Hz , 1H)

I R (n e a t) :

3523、2952、2931、2858、1758、1473、1463、1439、1388、1362、

1253、1211、1140、1103、1077、1006、939、838、778、668 cm^{-1}

5 (4) 3-オキサー9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19,
20-テトラノル-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-
PGF_{1 α} メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチル
シリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm :

10 0.07 (s, 3H)、0.08 (s, 3H)、0.10 (s, 3H)、0.12 (s, 3H)、

0.88 (s, 9H)、0.90 (s, 9H)、0.95~2.17 (m, 20H)、

2.28 (ddd, $J=8.9\text{Hz}$, 5.3Hz , 1.7Hz , 1H)、

3.54 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H)、3.76 (s, 3H)、

3.96 (dd, $J=15.2\text{Hz}$, 7.5Hz , 1H)、4.08 (s, 2H)、

15 4.15 (q, $J=5.3\text{Hz}$, 1H)、4.35 (dt, $J=6.5\text{Hz}$, 1.7Hz , 1H)

I R (n e a t) :

2952、2858、2233、1761、1743、1472、1463、1439、1389、1362、

1255、1206、1142、1075、1006、940、838、812、778、670 cm^{-1}

(5) 3-オキサー9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19,
20 20-テトラノル-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-
PGF_{1 α} メチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm :

0.83~1.34 (m, 6H)、1.44~1.82 (m, 11H)、1.90 (br s, 2H)、

2.10~2.30 (m, 3H)、2.31 (ddd, $J=9.9\text{Hz}$, 6.4Hz , 1.8Hz , 1H)、

3.50~3.60 (m, 2H)、3.76 (s, 3H)、

3.95 (dd, J=14.3Hz, 7.4Hz, 1H)、4.09 (s, 2H)、

4.35 (q, J=6.5Hz, 1H)、4.42~4.48 (m, 1H)

IR (neat) :

5 3401、2922、2852、2234、1757、1447、1283、1217、1140、1045、

983、895、800、706、581 cm^{-1}

(6) 3-オキサー9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19,

20-テトラノール-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-

PGF_{1 α}

10 ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm :

0.80~2.25 (m, 20H)、2.34 (ddd, J=9.9Hz, 6.5Hz, 1.9Hz, 1H)、

2.96 (br s, 3H)、3.54~3.64 (m, 2H)、

3.95 (dd, J=13.8Hz, 7.5Hz, 1H)、4.10 (s, 2H)、

4.36 (q, J=6.5Hz, 1H)、4.40 (dt, J=7.0Hz, 1.9Hz, 1H)

15 IR (neat) :

3392、2945、2867、2237、1732、1445、1219、1134、1046、785、

668 cm^{-1}

実施例3

3-オキサー9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19,

20 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-

PGF_{1 α} t-ブチルエステル (化合物1のt-ブチルエステル) の

製造

実施例1の(2)~(5)と同様にして(2)~(5)の各工程でそれぞれ次の化合物を製造した。

(2) 3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-1
5-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ t-ブチルエ
ステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm :

5 0.08 (s, 3H)、0.09 (s, 3H)、0.10 (s, 3H)、0.12 (s, 3H)、
0.83~1.93 (m, 17H)、0.89 (s, 9H)、0.90 (s, 9H)、1.48 (s, 9H)、
2.09~2.28 (m, 1H)、2.16 (dd, J=18.1Hz, 7.1Hz, 1H)、
2.65~2.77 (m, 1H)、2.67 (ddd, J=18.1Hz, 6.5Hz, 1.4Hz, 1H)、
3.51 (t, J=6.3Hz, 2H)、3.93 (s, 2H)、
10 4.08 (dd, J=6.2Hz, 1.5Hz, 1H)、4.22~4.35 (m, 1H)

IR (neat) :

2930、2857、2235、1751、1473、1463、1393、1369、1252、1227、
1136、1062、1007、940、898、881、839、779、670、585 cm⁻¹

(3) 3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-1
15 5-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} t-ブチ
ルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm :

0.08 (s, 3H)、0.09 (s, 3H)、0.10 (s, 3H)、0.11 (s, 3H)、
0.80~1.31 (m, 6H)、0.88 (s, 9H)、0.90 (s, 9H)、
20 1.23 (t, J=7.2Hz, 2H)、1.38~1.92 (m, 9H)、1.48 (s, 9H)、
1.92~2.05 (m, 2H)、2.41~2.58 (m, 2H)、2.56 (br s, 1H)、
3.53 (t, J=6.4Hz, 2H)、3.94 (s, 2H)、4.01~4.18 (m, 2H)、
4.23~4.30 (m, 1H)

IR (neat) :

3523、2930、2856、2231、1751、1473、1463、1392、1369、1251、
1137、1104、1059、1006、964、940、838、778、669 cm^{-1}

(4) 3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18,
19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒ

5 ドロ-PGF₁ α t-ブチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチ
ルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm:

0.07 (s, 3H)、0.08 (s, 6H)、0.11 (s, 3H)、0.85~1.32 (m, 6H)、

0.87 (s, 9H)、0.90 (s, 9H)、1.26 (t, J=7.2Hz, 2H)、

10 1.37~1.91 (m, 9H)、1.48 (s, 9H)、2.07~2.17 (m, 3H)、

2.29 (ddd, J=8.9Hz, 4.9Hz, 1.6Hz, 1H)、3.52 (t, J=6.5Hz, 2H)、

3.89~4.00 (m, 1H)、3.94 (s, 2H)、

4.07 (dd, J=6.2Hz, 1.6Hz, 1H)、4.19~4.29 (m, 1H)

IR (neat):

15 2931、2857、2233、1750、1473、1463、1392、1369、1255、1137、

1006、940、838、779、670 cm^{-1}

(5) 3-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18,

19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒ

ドロ-PGF₁ α t-ブチルエステル

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm:

0.96~1.34 (m, 6H)、1.26 (t, J=7.1Hz, 2H)、1.48 (s, 9H)、

1.48~1.90 (m, 9H)、1.98 (br s, 2H)、2.10~2.29 (m, 3H)、

2.32 (ddd, J=9.9Hz, 6.4Hz, 1.9Hz, 1H)、3.53 (t, J=6.2Hz, 2H)、

3.90~4.00 (m, 1H)、3.95 (s, 2H)、

4.14 (dd, $J=5.9\text{Hz}$, 1.7Hz , 1H)、4.33~4.39 (m, 1H)

I R (n e a t) :

3401、2978、2929、2855、2234、1747、1451、1394、1369、1233、

1161、1136、1014、894、845、757 cm^{-1}

5

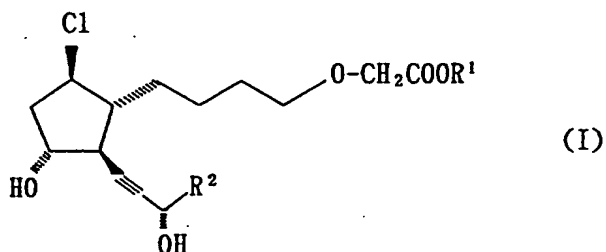
10

15

20

請求の範囲

1. 式



式中、

R^1 は水素原子または $C_1 \sim C_8$ アルキル基を表わし、

10 R^2 はシクロヘキシル基またはシクロペンチルメチル基を表わす、
で示されるプロスタグランジン誘導体及びその塩。

2. 請求の範囲第1項記載の式(I)の化合物または製薬学的に許容
しうるその塩を含有する薬剤。

3. 請求の範囲第1項記載の式(I)の化合物または製薬学的に許容
15 しうるその塩を含有する血小板凝集抑制剤。

4. 請求の範囲第1項記載の式(I)の化合物または製薬学的に許容
しうるその塩を含有する腎疾患及び循環器疾患処置剤。

5. 請求の範囲第1項記載の式(I)の化合物または製薬学的に許容
しうるその塩及び製薬学的に許容しうる添加剤からなる薬学的組成物。

20 6. 請求の範囲第1項記載の式(I)の化合物または製薬学的に許容
しうるその塩の有効量を哺乳動物に投与することからなる哺乳動物にお
ける腎疾患または循環器疾患の処置方法。

7. 請求の範囲第1項記載の式(I)の化合物または製薬学的に許容
しうるその塩の病気の処置のための使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01493

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁵ C07C405/00, A61K31/557 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl ⁵ C07C405/00, A61K31/557 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, A2, 90/02728 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT), March 22, 1990 (22. 03. 90), & EP, A1, 434707 & DE, A1, 3831222	1-5
A	JP, A, 52-100446 (The Upjohn Co.), August 23, 1977 (23. 08. 77), & US, A, 4029681 & DE, A1, 2704933	1-5
A	JP, A, 2-502009 (Shering AG.), July 5, 1990 (05. 07. 90), & EP, A1, 299914 & DE, A1, 3724189 & DE, A1, 3724190 & WO, A1, 89/00559	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search December 14, 1993 (14. 12. 93)		Date of mailing of the international search report January 11, 1994 (11. 01. 94)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01493

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6, 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in each of the claims 6 and 7 pertains to methods for treatment of the human or animal body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 93 / 01493

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ C07C405/00, A61K31/557		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ C07C405/00, A61K31/557		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, A2, 90/02728 (SCHERING AKTIEN- GESELLSCHAFT), 22. 3月. 1990 (22. 03. 90) &EP, A1, 434707 & DE, A1, 3831222	1 - 5
A	JP, A, 52-100446 (ジ・アップジョン・カンパニー), 23. 8月. 1977 (23. 08. 77) &US, A, 4029681 & DE, A1, 2704933	1 - 5
<input checked="" type="checkbox"/> C 類の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日 の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため に引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
14. 12. 93	11. 01. 94	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員)	4 H 8 6 1 9
	関 政 立	
	電話番号 03-3581-1101 内線	3445

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 2-502009 (シェーリング アクチエンゲ ゼルシャフト), 5. 7月. 1990 (05. 07. 90) &EP, A1, 299914 & DE, A1, 3724189 &DE, A1, 3724190 & WO, A1, 89/00559	1-5

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 1 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6, 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、**上記請求項に記載の発明は、治療による人体又は動物の処置方法に関するものであり、PCT 17 条(2)(a)(i)及びPCT 規則 39 (1v) の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。**
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

L8 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2002 DERWENT INFORMATION LTD

AN 1994-151190 [18] WPIDS

DNC C1994-069498

TI New chloro-substd. di de hydro oxa analogue of prostaglandin - useful for treating cardiovascular and kidney disease and cardial insufficiency.

DC B05

IN AMANO, T; GOTO, J; KAMEO, K; MUTOH, M; ONO, N; SATO, F; TANAMI, T; GOTO

PA (TAIS) TAISHO PHARM CO LTD; (SATO-I) SATO F

CYC 22

PI WO---9408959 A1 19940428 (199445)* JA 32p <--

RW: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

W: AU CA KR US

AU---9351568 A 19940509 (199432)

JP--06192218 A 19940712 (199432) 16p

EP----666256 A1 19950809 (199536) EN 18p

R: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

AU---669226 B 19960530 (199629)

US---5545666 A 19960813 (199638) 9p

ADT WO---9408959 A1 1993WO-JP01493 19931018; AU---9351568 A 1993AU-0051568 19931018; JP--06192218 A 1993JP-0256908 19931014; EP----666256 A1 1993EP-0922647 19931018, 1993WO-JP01493 19931018; AU---669226 B 1993AU-0051568 19931018; US---5545666 A 1993WO-JP01493 19931018, 1995US-0290745 19950419

FDT AU---9351568 A Based on WO---9408959; EP----666256 A1 Based on WO---9408959; AU---669226 B Previous Publ. AU---9351568, Based on WO---9408959; US---5545666 A Based on WO---9408959

PRAI 1992JP-0282001 19921020

AB WO 9408959 A UPAB: 19950927

Prostaglandin derivs. of formula (I) and their salts are new where R1 is H or 1-6C alkyl; R2 is cyclohexyl or cyclopentylmethyl.

USE/ADVANTAGE - (I) inhibit platelet aggregation and dilate arteries, so improve renal function, useful in treating nephritis, kidney disease, renal insufficiency, hypertension, cardiovascular disorders, cardiac insufficiency and poor circulation. (I) are more active than other 9-halo-substd. prostaglandin derivs. Dose is 0.05-60 micro-g/day i.v. or 1-600 micro-g/day orally.

330mg (0.54 mmol) 3-oxa-16,17,18,19,20-pentanol-15-cyclohexyl-13,14-dehydro-prostaglandin F1 or methyl ester 11,15-bis(t-butyl dimethylsilyl ether) was dissolved in 1.35 ml CH2Cl2 and 330mg (2.70 mmol) 4-dimethylaminopyridine and 515 mg p-toluene sulphonyl chloride were added. After stirring for 5 hrs. at room temp., NaHCO3 soln. was added and mixt. was extracted with hexane. The extract was washed, dried, filtered and conc., leaving 102.3 mg. residue (0.134 mmol). 1.0 ml N,N-dimethylformamide was added to dissolve the residue 152.7mg (0.67 mmol). Tetra-n-butyl ammonium chloride was added and mixed at 40 deg.C. NaCl soln. was added and the mixt. was extracted with hexane. The extract was dried and filtered, and the solvent removed. 58.3 mg of 3-oxa-9-deoxa-9beta-chloro- 16,17,18,19,20-pentanol-15=cyclohexyl-13,14-didehydro- prostaglandin F, alpha methyl ester 11,15-bis(t-butyl dimethylsilylether) (IA) was obtd..

Dwg.0/0

Dwg.0/0